














**NAPHTHYRIDINE DERIVATIVES AND THEIR ANALOGUES INHIBITING CYTOMEGALOVIRUS**

**Publication number:** JP2001515464 (T)  
**Publication date:** 2001-09-18  
**Inventor(s):**  
**Applicant(s):**  
**Classification:**  
**- international:** *A61K31/4375; A61K31/444; A61K31/472; A61K31/4725; A61P31/22; C07D215/48; C07D217/02; C07D471/04; A61K31/4353; A61K31/4427; A61K31/472; A61P31/00; C07D215/00; C07D217/00; C07D471/00;* (IPC1-7): A61K31/4375; A61K31/444; A61K31/472; A61K31/4725; A61P31/22; C07D217/02; C07D471/04  
**- European:** C07D215/48; C07D471/04  
**Application number:** JP19970532997T 19970314  
**Priority number(s):** WO1997CA00182 19970314; GB19960005437 19960315

**Also published as:**

	WO9734894 (A1)
	ZA9702292 (A)
	TW480258 (B)
	GB2326412 (A)
	EP0984967 (A1)
	EP0984967 (B1)
	CN1218473 (A)
	CN1069643 (C)
	CA2250320 (A1)
	BR9708068 (A)
	AU1918797 (A)
	AU722650 (B2)
	AT260279 (T)

<< less

Abstract not available for JP 2001515464 (T)  
Abstract of corresponding document: **WO 9734894 (A1)**

The present invention relates to heterocyclic compounds, more particularly naphthyridine compounds having antiviral activity. In particular, compounds of formula (I) wherein B, W, X, Y, R1, R2, R3, R4, and n are as defined herein, are useful in the therapy and prophylaxis of cytomegalovirus (CMV) infection in mammals.

.....  
Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2001-515464  
(P2001-515464A)

(43) 公表日 平成13年9月18日 (2001.9.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 D 471/04	1 1 3	C 0 7 D 471/04	1 1 3
A 6 1 K 31/4375		A 6 1 K 31/4375	
31/444		31/444	
31/472		31/472	
31/4725		31/4725	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平9-532997	(71) 出願人	パイオケム・フアーマ・インコーポレーテッド
(86) (22) 出願日	平成9年3月14日 (1997.3.14)		カナダ・ケベック エイチ7ブイ 4エイ
(85) 翻訳文提出日	平成10年9月11日 (1998.9.11)		7・ラバル・アーマンドーフラツピアー
(86) 国際出願番号	P C T / C A 9 7 / 0 0 1 8 2		ブルバード275
(87) 国際公開番号	W O 9 7 / 3 4 8 9 4	(72) 発明者	ジン, ハオルン
(87) 国際公開日	平成9年9月25日 (1997.9.25)		カナダ・ケベック エイチ9ビー 1ワイ
(31) 優先権主張番号	9 6 0 5 4 3 7 . 4		4・デイデオー・ダビニヨン107
(32) 優先日	平成8年3月15日 (1996.3.15)	(72) 発明者	チャン, ラバル・チュン・コング
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		カナダ・ケベック エイチ9ジエイ 3エ
			ックス8・カークランド・リベアストリート27
		(74) 代理人	弁理士 小田島 平吉 (外1名)
			最終頁に続く

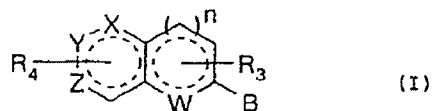
(54) 【発明の名称】 サイトメガロウイルスを阻害するナフチリジン誘導体およびそれらの類縁体

(57) 【要約】

本発明は、複素環式化合物、より詳細には抗ウイルス活性を有するナフチリジン化合物に関する。特に、B、W、X、Y、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびnを本発明に定義した式 (I) の化合物は、哺乳動物のサイトメガロウイルス (CMV) 感染を治療および予防するために有用である。

## 【特許請求の範囲】

1. 哺乳動物中でのサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法であって、該哺乳動物に式(I)：



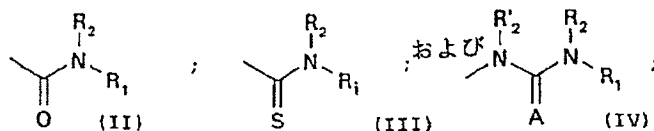
式中、

Wは、CH、CR<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、C=O、CHR<sub>3</sub>、NおよびNR<sub>5</sub>から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、他の2つはCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、

C=OおよびCHR<sub>4</sub>から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO  
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲ  
ン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい) C<sub>1-4</sub> (アルキル、アルコ  
キシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) で置  
換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環もしくは複素環) により置  
換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたは

C<sub>3-7</sub> シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合に  
よってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい)  
C<sub>1-4</sub> (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはア

ルコキシカルボニル) により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>は、独立してHまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒に、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、ハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環または複素環) から選択され；

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

そして

nは0、1または2である、  
の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を投与することを含んで成る、上記方法。

2. WがNまたはN R<sub>5</sub>である、請求の範囲に記載の方法。

3. YがNまたはN R<sub>5</sub>であり、そしてXおよびYが独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から選択される、請求の範囲第1項に記載の方法。

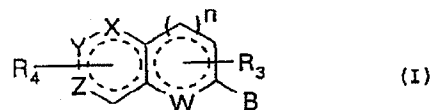
4. R<sub>1</sub>が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第1項に記載の方法。

5. R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>がHである、請求の範囲第1項に記載の方法。

6.  $R_3$ がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。

7.  $R_4$ がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。

8. 医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤および式(I)：



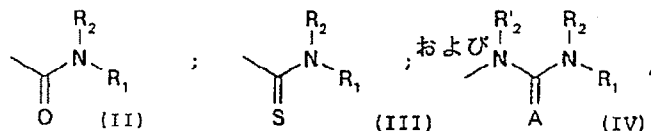
式中、

Wは、CH、 $CR_3$ 、 $CH_2$ 、C=O、 $CHR_3$ 、Nおよび $NR_5$ から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたは $NR_5$ であり、一方、他の2つはCH、

$CR_4$ 、 $CH_2$ 、C=Oおよび $CHR_4$ から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

$R_1$ は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH)ハロゲン、アミノまたは $C_{1-4}$ アルコキシで置換されてもよい] $C_{1-4}$ (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和の $C_{3-10}$ (炭素環もしくは複素環)により置換されてもよい $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニルまたは $C_{3-7}$ シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合に

よってOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい)  
 C<sub>1-4</sub> (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシルまたはアルコシカルボニル) により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキル、  
 から選択され、

R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>は、独立してHまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいは

はR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>と一緒に、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル)、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル、ハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環または複素環) から選択され；

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

そして

nは0、1または2である、

の化合物、またはそれらの医薬的に許容できる塩を含んで成る抗-サイトメガロウイルス組成物。

9. WがNまたはN R<sub>5</sub>である、請求の範囲第8項に記載の組成物。

10. YがNまたはN R<sub>5</sub>であり、そしてXおよびYが独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から選択される、請求の範囲第8項に記載の組成物。

11. R<sub>1</sub>が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合に

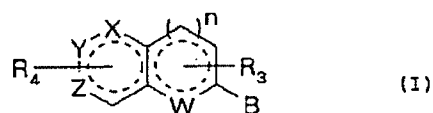
よって置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

12.  $R_2$  および  $R_2$  が H である、請求の範囲第8項に記載の組成物。

13.  $R_3$  が H である、請求の範囲第8項ないし第12項のいずれか1項に記載の組成物。

14.  $R_4$  が H である、請求の範囲第8項ないし第13項のいずれか1項に記載の組成物。

15. 式(I)：

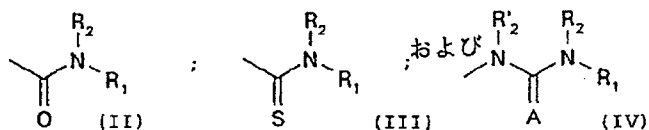


式中、

Wは、CH、 $CR_3$ 、 $CH_2$ 、C=O、 $CHR_3$ 、Nおよび $NR_5$ から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたは $NR_5$ であり、一方、他の2つはCH、 $CR_4$ 、 $CH_2$ 、C=Oおよび $CHR_4$ から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

$R_1$ は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(

場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたは $C_{1-4}$  アルコキシで置換されてもよい)  $C_{1-4}$  (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル) で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和の $C_{3-10}$  (炭素環もしくは複素環) により置換されてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{2-6}$  アルケニル

またはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によつてはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシルまたはアルコキシカルボニル）により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>は、独立してHまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>と一緒に、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

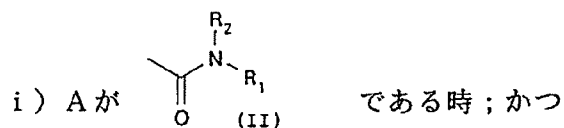
R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub>（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、ハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより

置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環または複素環）から選択され；

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

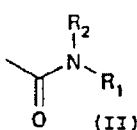
そして

nは0、1または2であり、式中、

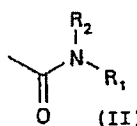


WおよびYが両方ともNまたはNR<sub>5</sub>であるならば、R<sub>1</sub>はアリルまたは2-メトキシベンジル以外であり；



ii) Aが  (II) である時、XまたはZのいずれかがNまたは

NR<sub>5</sub>ならば、Wは、NまたはNR<sub>5</sub>であり；そして

iii) Aが  (II) である時、ZがNまたはNR<sub>5</sub>であるならば

R<sub>1</sub>はメチル以外である、

の化合物、およびそれらの医薬的に許容できる塩。

16. WがNまたはNR<sub>5</sub>である、請求の範囲第15項に記載の化合物。

17. YがNまたはNR<sub>5</sub>であり、そしてXおよびYが独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から選択される、請求の範囲第15項に記載の化合物。

18. R<sub>1</sub>が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合に

よっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第15項に記載の化合物

。

19. R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれHである、請求の範囲第15項に記載の化合物。

20. サイトメガロウイルス阻害活性を有する、請求の範囲第15項に記載の化合物。

**【発明の詳細な説明】**

サイトメガロウイルスを阻害するナフチリジン誘導体

およびそれらの類縁体

**発明の分野**

本発明は、複素環式化合物、そしてより詳細にはナフチリジン化合物およびそれらのサイトメガロウイルス（CMV）感染の治療および予防における使用に関する。

**発明の背景**

DNAウイルスの中で、ヘルペス群はヒトで最もよく起こるウイルス性疾患の原因である。この群はIおよびII型単純ヘルペスウイルス（HSV）、帯状疱疹ウイルス（VZV）、エプスタインバーウイルス（EBV）およびサイトメガロウイルス（CMV）から成る。

他のヘルペスウイルスの場合と同様に、CMVの感染はウイルスと宿主との終生の関係を導く。1次感染後に、ウイルスは何年も潜伏することができる。あるいは80%の成人がウイルスを潜伏状態で宿しているように、健康な個体の感染は無症状であることが多い。化学療法中の患者、臓器移植患者および特にAIDSに罹患しているような免疫不全状態の個体では、潜在性のCMVが再活性化され、小頭症、肝脾腫大症、黄疸、精神遅滞を引き起こす痙攣、単球細胞症、網膜炎および死さえもを引き起こすことがある。AIDS患者では、CMVが発病の主要な原因である。

ヘルペスウイルス感染を処置するために、天然に存在するタンパク質および合成ヌクレオシド類縁体を含め様々な薬剤が開発されてきた。ヌクレオシド類縁体、シトシンーアラビノシド、アデニンーアラビノシド、

ヨードキシウリジンおよびアシクロビル（これは現在、I型単純ヘルペスウイルスを処置するために選択されている）と共に、例えば、天然の抗ウイルスタンパク質、インターフェロンがヘルペスウイルス感染の処置のために使用された。

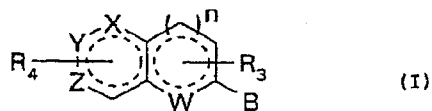
不幸なことには、特定のヘルペスウイルス感染を処置するために効果が証明されているアシクロビルのような薬剤は、CMVを処置するために効果が十分では

ない。そしてCMVを処置するために現在使用されているガンシクロビル(9-[(1,3-ジヒドロキシ-2-プロポキシ)メチル]グアニンおよびホスカルネ(ホスホノギ酸)のような薬剤は、他のヘルペスウイルスの処置に認められる、薬剤の許容できる副作用および安全性プロファイルを欠いている。

このように、CMV感染を処置するために効果的な、治療的および予防的な非ヌクレオシド剤に対する要望が存在する。したがって、本発明の目的は、哺乳動物中でCMV複製を阻害する方法を提供することである。また本発明の目的は、哺乳動物中でCMV複製を阻害するために有用な化合物および医薬組成物を提供することである。

#### 発明の要約

1つの観点では、本発明は哺乳動物におけるサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法を提供し、この方法は式(I)：

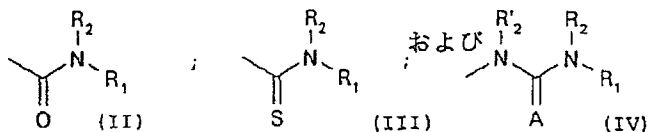


式中、

Wは、CH、CR<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、C=O、CHR<sub>3</sub>、NおよびNR<sub>5</sub>から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、他の2つはCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；ここで、

AはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO

H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環もしくは複素環）により置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル；  
ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>は、独立してH、C<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒に、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub>（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル、ハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環または複素環）から選択され；

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

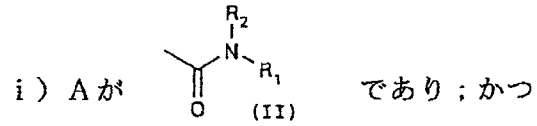
そして

nは0、1または2である、

の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成

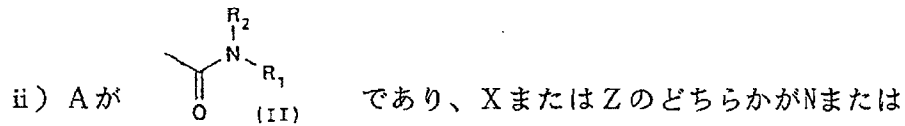
る。

さらに本発明の別の観点では、式（I）のサイトメガロウイルス阻害化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩が提供され、ただし

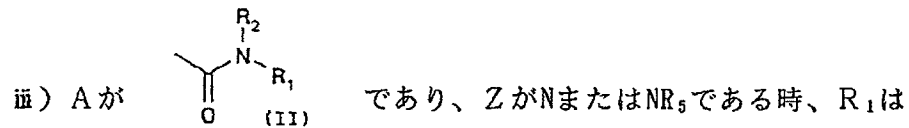


WおよびYが両方ともNまたはNR<sub>5</sub>であるとき、R<sub>1</sub>はアリルまた

は2-メトキシベンジル以外であり；



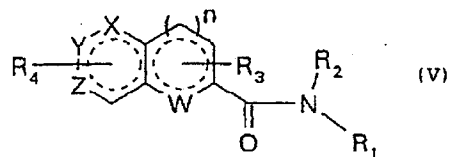
NR<sub>5</sub>である時、WはNまたはNR<sub>5</sub>であり；そして



メチル以外である。

#### 発明の詳細な説明

1つの観点では、本発明は哺乳動物中でサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法を提供し、この方法は式（V）：



式中、

Wは、CH、CR<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、C=O、CHR<sub>3</sub>、NおよびNR<sub>5</sub>から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、他の2つはCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、

C=OおよびCHR<sub>4</sub>から独立して選択され；

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO  
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によってはOH、ハロゲ  
ン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい) C<sub>1-4</sub> (アルキル、アルコ  
キシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル) で置  
換されて

もよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環もしくは複素環) により置換されて  
もよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル：ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、(場合によ  
ってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい)  
C<sub>1-4</sub> (アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアル  
コキシカルボニル) により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シ  
クロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>はH、C<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒に、場合によ  
ってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽  
和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノおよび場合によ  
ってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub>  
(アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル)  
から選択され；

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより  
置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

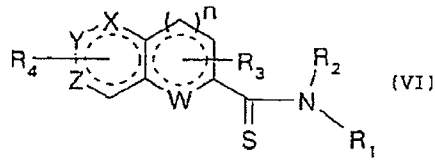
そして

nは0、1または2である、

の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成  
る。

本発明の別の観点では、哺乳動物中でサイトメガロウイルスの複製を

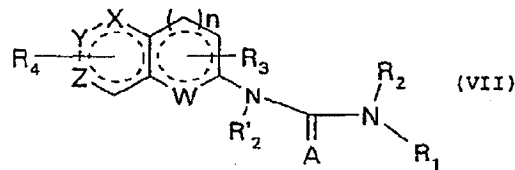
阻害する方法を提供し、この方法は式 (VI) :



式中、

W、X、Y、Z、R<sub>1</sub>ないしR<sub>4</sub>およびnは、本明細書に定義した通りである、  
の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成  
る。

本発明の別の観点では、哺乳動物中でサイトメガロウイルスの複製を阻害する  
方法を提供し、この方法は式 (VII) :



式中、

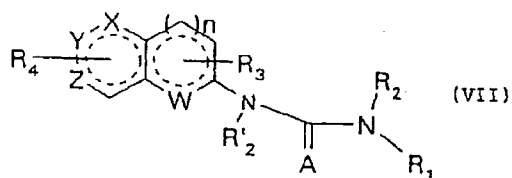
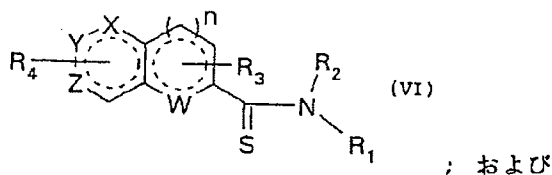
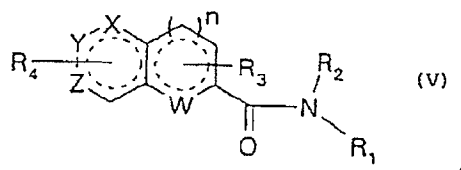
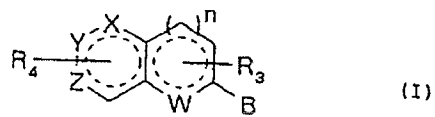
AはOまたはSであり、そしてW、X、Y、Z、R<sub>1</sub>ないしR<sub>4</sub>および  
nは、本明細書に定義した通りである、  
の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を該哺乳動物に投与することを含んで成  
る。

さらに本発明の別の観点では、式 (I) ; (VI) ; (VI) または (VII) のサ  
イトメガロウイルス阻害化合物およびそれらの医薬的に許容できる塩が提供され  
る。

さらに本発明の別の観点では、医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または  
補助剤および式 (I) ; (VI) ; (VI) または (VII) の化合物またはそれらの  
医薬的に許容できる塩を含んで成る、抗-サイトメガロウイルス組成物が提供さ  
れる。

本発明は、CMV複製を阻害する化合物に関する。これらの化合物は、式 (I

) ; (V) ; (VI) または (VII) :



式中、A、B、W、X、Y、Z、R<sub>1</sub>ないしR<sub>4</sub>およびnは、本明細書に定義した通りである、

で示される複素二環式部分が特徴である。

本明細書を通して使用する用語「アルキル」は、直鎖または分枝であ

り得る飽和炭素鎖を称する。同様に、用語「アルケニル」とは直鎖または分枝炭素鎖であり得るが、不飽和炭素原子を包含する。しかし便宜的に、用語「アルコキシ」、「アルキルチオ」、「アシル」、「アシルオキシ」および「アルコシカルボニル」は、飽和または不飽和のいずれかであり、そして直鎖または分枝であり得る鎖を称する。指示する場合は、上述の鎖は種々の置換基を有することができる。特定しない限り、1つ以上の置換基が存在できると考えられる。

用語「炭素環」とは、飽和または不飽和の環式炭素鎖または環を称する。「複素環」とは、N、OおよびSから選択されるヘテロ原子を炭素の代わりに包含している環である。不飽和炭素環および複素環は、芳香族、すなわちフェニルまた



はナフチルのようなアリール、あるいはピリジンまたはキノリンのようなヘテロアリールであってよい。指示した場合は、上述の任意の環は種々の置換基を有することができる。特定しないかぎり、1つ以上の置換基が存在できるとの意味に解される。

用語「アミノ」は、1級アミン（すなわち $\text{NH}_2$ ）、2級アミン（すなわち $\text{NHR}$ ）または3級アミン（すなわち $\text{N(R)}_2$ 、ここで $\text{R}$ は $\text{C}_{1-4}$ アルキルである）を含む。またこの用語には、 $\text{NH}_3^+$ のような4級アミンも包含する。

本発明の方法では、サイトメガロウイルスの複製は、上に示したような式（I）、（V）、（VI）および（VII）の化合物を投与することにより阻害され、式中、

$\text{W}$ は、 $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_3$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C=O}$ 、 $\text{CHR}_3$ 、 $\text{N}$ および $\text{NR}_5$ から選択され；そして $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ の1つが $\text{N}$ または $\text{NR}_5$ であり、一方、他の2つは $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_4$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C=O}$ および $\text{CHR}_4$ から独立して選択される。本発明の複素二環式化合

物は、飽和、不飽和または部分的に不飽和であり、そして $\text{W}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は各々の条件に適当な原子価を有するものと認められる。例えば環が不飽和であるとき、 $\text{W}$ は $\text{N}$ 、 $\text{CH}$ または $\text{CR}_3$ であり得る。そして逆に環が飽和であるとき、 $\text{W}$ は $\text{CH}_2$ 、 $\text{C=O}$ 、 $\text{CHR}_3$ 、 $\text{NH}$ または $\text{NR}_5$ であり得る。同じ原理を $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ に適用できる。

好適な態様では、 $n$ は1である。

好適な態様では、 $\text{W}$ は $\text{N}$ または $\text{NR}_5$ であり；

好適な態様では、 $\text{X}$ は $\text{N}$ または $\text{NR}_5$ であり、一方、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ は独立して $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_4$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C=O}$ または $\text{CHR}_4$ である。

好適な態様では、 $\text{Y}$ は $\text{N}$ または $\text{NR}_5$ であり、一方、 $\text{X}$ および $\text{Z}$ は独立して $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_4$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C=O}$ または $\text{CHR}_4$ である。

好適な態様では、 $\text{Z}$ は $\text{N}$ または $\text{NR}_5$ であり、一方、 $\text{X}$ および $\text{Y}$ は独立して $\text{CH}$ 、 $\text{CR}_4$ 、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C=O}$ または $\text{CHR}_4$ である。

好適な態様では、 $\text{W}$ 、 $\text{X}$ 、 $\text{Y}$ および $\text{Z}$ を包含する複素二環式環は不飽和である。

特に好適な態様では、WおよびYは独立してNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、XおよびZは独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OまたはCHR<sub>4</sub>である。

特に好適な態様では、WおよびYは両方ともNであり、一方、XおよびZはCHまたはCR<sub>4</sub>であり、そして複素二環式環は不飽和である。

最も好適な態様では、WおよびYは両方ともNであり、一方、XおよびZはCHまたはCR<sub>4</sub>であり、複素二環式環は不飽和であり、そしてnは1であり、これにより1,6-ナフチリジン環を形成する。

好適な態様では、AはOである。

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環もしくは複素環）により置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

から選択される。

好適な態様では、R<sub>1</sub>はC<sub>2-6</sub> アルケニル；場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、ハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルまたはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい6員のアリールまたはヘテロアリールまたはシクロアルキル環により置換されたC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル；ならびに場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキ

ルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニルまたはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルにより置換されてもよい6員のアリールまたはヘテロアリール環と融合したC<sub>3-7</sub> シ

クロアルキルである。

特に好適な態様では、R<sub>1</sub>は場合によってはヒドロキシ；アミノ、特にNH<sub>2</sub>またはNH<sub>3</sub><sup>+</sup>；C<sub>1-4</sub> アルキル、特にメチル；ハロゲン、特にフルオロ、クロロまたはブロモ；C<sub>1-4</sub> アルコキシ、特にメトキシまたはエトキシ；C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、特にメトキシカルボニル；C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、特にメチルチオ；C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキル、特にトリフルオロメチルから選択される1または2個の置換基により置換されてもよいベンジル、ピリジニルメチルまたはシクロヘキシルメチルである。特により好ましくはR<sub>1</sub>は、環の2、3、5または6位で、そして最も好ましくは2および/または6位でメチル、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシ、フルオロ、ブロモ、クロロ、メトキシカルボニル、メチルチオ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、NH<sub>2</sub>またはNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>により場合によっては単または二置換されてもよいベンジルである。さらに一層好適な態様では、R<sub>1</sub>は2位でフルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、メトキシ、エトキシ、メトキシカルボニル、トリフルオロメチルまたはNH<sub>3</sub><sup>+</sup>Cl<sup>-</sup>により場合によっては置換されてもよいベンジルである。

別の特に好適な態様は、R<sub>1</sub>は場合によってはヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオまたはC<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により置換されてもよいフェニルにより置換されたC<sub>3-7</sub> シクロアルキルである。より特別に好ましくは、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルはシクロプロピルである。

別の特に好適な態様では、R<sub>1</sub>はヒドロキシ、アミノ、C<sub>1-4</sub> アルキル、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキル

チオまたはC<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいフェニルに融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキルである。特により好適には、C<sub>3-7</sub> シクロアルキルは、シクロペンチルまたはシク

ロヘキシルである。

R<sub>2</sub>およびR'<sub>2</sub>は、独立してH、C<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>と一緒に、C<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールに融合しても良い飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成する。好適な態様では、R<sub>2</sub>はHまたはメチルであり、そして最も好ましくはHである。R'<sub>2</sub>はHまたはメチル、そして最も好ましくはHである。

別の好適な態様では、R<sub>2</sub>はR<sub>1</sub>と一緒に、C<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成する。適当な5もしくは6員の複素環には、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ピロール、ピラゾールおよびイミダゾールを含む。これらはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合して、インドール、プリン、ベンズイミダゾール、キノリンまたはイソキノリンのような適当な二環式環を形成することができる。

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、H、OH、ハロゲン、アミノ、シアノおよび場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル) から独立して選択される。X、YおよびZを含む環は、1-4個の置換基R<sub>4</sub>で置換されてよく、一方、Wを含む環は1-3個の置換基R<sub>3</sub>で置換されてよいとの意味に解されている。

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより置換

されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環または複素環) である。

別の態様では、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は独立して、場合によってはハロゲン、ヒド。キシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい6員のアリールまたはヘテロアリールまたはシクロアルキル環である。

別の態様では、R<sub>4</sub>は場合によってはハロゲン、ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい6員のアリールまたはヘテロアリールまたはシクロアルキル環である。さらなる態様では、R<sub>4</sub>は6員のヘテロアリールである。さらなる態様では、R<sub>4</sub>はピリジルである。

好適な態様では、H；OH；ハロゲン、特にフルオロまたはクロロ；およびC<sub>1-4</sub>アルコキシ、特にメトキシもしくはエトキシから選択される1つのR<sub>3</sub>置換基が存在する。より好ましくはR<sub>3</sub>はH；クロロ；ヒドロキシまたはメトキシ、そして最も好ましくはHである。

好適な態様では、R<sub>4</sub>はH、ハロゲン、アミノ、OH、場合によってはOH、ハロゲンまたはアミノにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub>（アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシおよびアルコキシカルボニル）から選択される。好ましくは、1または2個のR<sub>4</sub>置換基が存在し、そして最も好ましくは、1個のR<sub>4</sub>置換基が存在する。

より好適な態様では、R<sub>4</sub>はアミノである。

より好適な態様では、R<sub>4</sub>はC<sub>1-4</sub> アミノアルキルである。

より好適な態様では、R<sub>4</sub>はOHである。

より好適な態様では、R<sub>4</sub>はハロゲンである。

より好適な態様では、R<sub>4</sub>はメトキシである。

より好適な態様では、R<sub>4</sub>はHである。

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはアシルである。

好適な態様では、R<sub>5</sub>はHである。

好適な態様では、R<sub>5</sub>はC<sub>1-4</sub> アルキル、そしてより好ましくはメチルである。

好適な態様では、R<sub>5</sub>はアミノで置換されたC<sub>1-4</sub> アルキル、そしてより好ましくはNH<sub>2</sub>で置換されたメチルまたはエチルである。

好適な態様では、R<sub>5</sub>はC<sub>1-4</sub> アシル、そしてより好ましくはエタノイルである。

。

好適な態様では、R<sub>5</sub>はアミノで置換されたC<sub>1-4</sub> アシル、そしてより好ましくはNH<sub>2</sub>で置換されたエタノイルである。

本発明の好適な化合物には：

化合物# 1     N-(2-メチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物# 2     N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

- 化合物 # 3 N-(2-ブロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 4 N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 5 N-(2-ブロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 6 N-(3-ブロモベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 7 N-(2-フルオロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 8 N-(4-クロロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 9 N-(2-エチルオキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 10 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 インダン-1-イルアミド
- 化合物 # 11 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-アミド
- 化合物 # 12 N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 13 N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 15 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (トランス-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド;
- 化合物 # 16 N-(2-アミノ-6-トリフルオロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物 # 17 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (1-フェニル-エチル) アミド;
- 化合物 # 18 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド;
- 化合物 # 19 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 シクロヘキシル-メチルアミド;
- 化合物 # 20 (3,4-ジヒドロ-1h-イソキノリン-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-2-イル-メタノン;

- 化合物#21 N-(2-メチルチオベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド  
;
- 化合物#22 N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド  
;
- 化合物#23 N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物#24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸 アリルアミド(PFC-029);
- 化合物#25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物#26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド;
- 化合物#27 (2-{[(1,6)ナフチリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル)-カルボン酸tert-ブチルエステル;
- 化合物#28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド;
- 化合物#29 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(クロマン-4-イル)-アミド;
- 化合物#30 N-(2-メトキシベンジル)-5-アミノ-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;
- 化合物#31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド;
- 化合物#32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;
- 化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-エチルアミノベンジルアミン);
- 化合物#34 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);
- 化合物#35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン);
- 化合物#36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベ

ンジルアミン);

化合物#37 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物#38 8-(2ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物#39 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-トリフルオロメチルベンジルアミン;

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#41 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-3-メトキシベンジルアミン;

化合物#42 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド;

化合物#44 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-エトキシ-ベンジルアミド;

化合物#45 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-シクロヘキシルメチル-アミド;

化合物#46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#48 1-(N-boc-4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#49 1-(4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア ヒドロクロライド;

化合物#50 1-[(S)- $\alpha$ -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ



ア;

化合物#51 1-[(R)- $\alpha$ -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ

ア;

化合物#52 1-(2-メトキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#53 1-ブチル-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#54 1-(2-メトキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#55 1-(2-エトキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イ

ル-ウレア;

化合物#56 1-(2-メチル-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#57 8-(2-ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)を含む。

本発明のより好適な化合物には、

化合物#2 N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#4 N-(2-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#12 N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミ

ド;

化合物#19 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 シクロヘキシル-メチルアミ

ド;

化合物#24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸 アリルアミド(PFC-029);

化合物#25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

化合物#26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミ

ド;

化合物#28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド;

化合物#31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオ

キシ)-ベンズアミド;

化合物#32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物#35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジルアミン);

化合物#36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド;

化合物#46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#51 1-[(R)- $\alpha$ -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレアを含む。

本発明の最も好ましい化合物には;

化合物#26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド;

化合物#32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物#36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジ

ルアミン;

化合物#43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミ  
ド;

化合物#46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-  
ウレア;

化合物#47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-  
ウレア;

化合物#51 1-[(R)- $\alpha$ -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ  
アを含む。

さらに好適な態様において、本発明化合物には;

化合物#26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミ  
ド;

化合物#32 7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルア  
ミド;

化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベ  
ンジルアミン);

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジ  
ルアミン;

化合物#46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジ

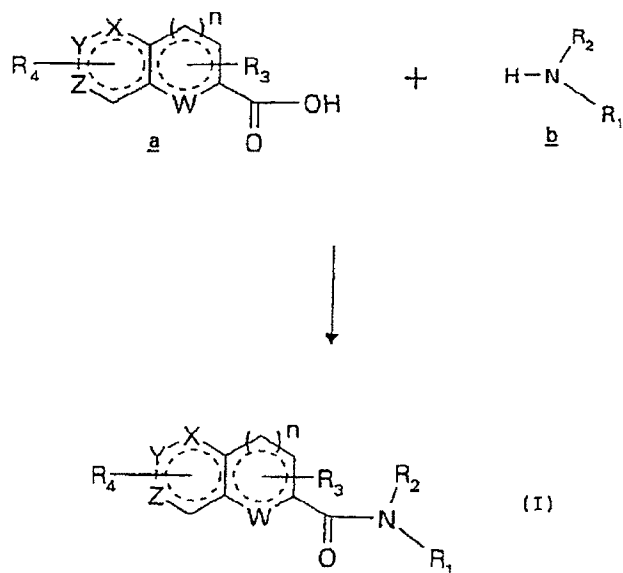
ン-2-イル-ウレアを含む。

本発明の化合物は、有機化学の当業者には周知の、従来の製造工程および回収  
法を使用して合成することができる。式Vの化合物を製造するための好適な合成  
ルートには、式aのカルボン酸中間体と式bのアミノ中間体とのカップリングが  
含まれる。反応は、式Vの最終化合物を生成するために、アミド結合形成のため  
の適当な条件下、すなわちEDCまたはdCCのような適当なカップリング剤の存在下  
である。反応はスキーム1に説明する。式Vの化合物は、それらをLawesson試薬  
のようなチオ化剤を用いて反応させることにより、式VIの化合物に転換すること  
ができる。Lawesson試薬の使用は、当該技術分野では周知である（例えば、Synt

hesis, 941 (1979); Tetrahedron, 35, 2433 (1979); および Tet. Lett., 21, 4 061 (1980) を参照されたい。

式VIの二環式化合物を製造するための好適な合成ルートには、式cの二環式アミノ中間体と、アミド部分dとのカップリングが含まれた。この反応をスキーム2で説明する。この反応は、《尿素》結合形成のための適当な条件下、すなわち適当な溶媒下で式VII a の化合物を生成する。窒素上へのR<sub>2</sub>置換基の導入は、当該技術分野で周知の方法を使用して行うことができる。化合物VII a およびVII b の尿素結合は、上記のチオ化試薬を用いて化合物を反応させることによりチオウレアに転換することもできる。

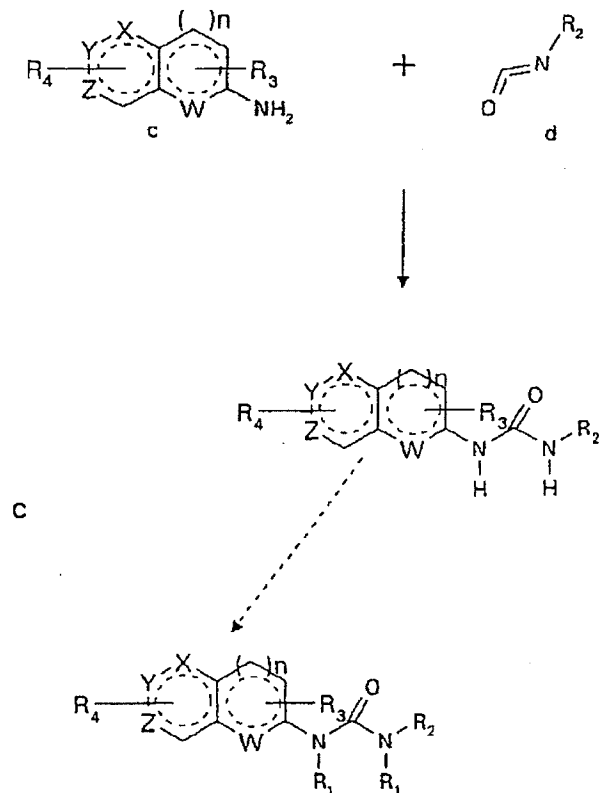
スキーム1



式中、X、Y、Z、R<sub>1</sub>ないしR<sub>4</sub>およびnは既に定義している。

中間体 **a**、**b** および **c** は、市販品から得ることができ、例えば2-カルボキシ-[1,6]ナフチリジン(ピークダーレ ファイン ケミカルズ:Peakdale Fine Chemicals, グロソップ、ダービーシャー、英国、PFC-027); 6,7-ジブロモ-4-ヒドロキシ-[1,5]ナフチリジン-2-カルボン酸(Pomorskiら、Rocz. Chem., 1974, 48(2):321; 1,2,3,4,-テトラヒドロ-8-ヒドロキシ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(Abeら、Tet. Lett., 1977, 9:735)。あるいは中間体 **a**、**b** および **c** は、確立された合成技術に従い製造することができる。

スキーム2



特定の置換基には、合成過程での保護およびそれに続く脱保護が必要であると思われる。例えば、 $R_3$ または $R_4$ がヒドロキシルであるとき、これをアルコキシまたはエステルへ転換することにより保護し、そして続いて脱保護することが必要かもしれない。他の置換基のための保護基は、有機合成における保護基(Protective Groups in Organic Synthesis)、第2版、GreeneおよびWuts、ジョン ウィリー アンド サンズ(John Wiley & Sons、ニューヨーク、1991)に記載されている。

当業者は、式 I、V、VI および VII の化合物が、置換基に依存して1つ以上のキラル中心を含むことができ、すなわち多数の種々の同位体、光学同位体(すなわち鏡像異性体)、およびラセミ混合物を含むそれらの混合物が存在すると思われるだろう。すべてのそのような同位体、鏡像異性体およびそれらの混合物は、ラセミ混合物を含め本発明の範囲内に含む。

また本発明は、医薬的に許容できるキャリアーまたは補助剤および哺乳動物中でCMV複製を阻害するために効果的な式 I、V、VI および VII の化合物量を含

んで成る抗－サイトメガロウイルス組成物を提供する。各キャリアー、希釈剤または補助剤の比率は、標準的な薬学的プラクティスに従い、化合物の溶解度および化学的性質ならびに投与経路により決

定される。

本発明の治療法および予防法は、これらの化合物または組成物を用いて、医薬的に許容される様式で患者を処置する工程を含んで成る。そのような組成物は、錠剤、カプセル、カプレット、粉剤、粒剤、鉛錠剤、座薬、再構成用粉末、または経口または滅菌非経口用溶剤または懸濁剤のような液体調製物の剤形でよい。また本発明の化合物は、CMV感染の結果としての網膜炎を処置するための眼内インプラントを通して投与することもできる。特に、長期間にわたって眼中に放出する化合物をポリマーを基本とするインプラントに包埋することができる。

投与の一貫性を得るために、本発明の組成物は単位用量の剤形であることが好ましい。経口投与のための単位用量の提示形態は、錠剤およびカプセルであり、そして通例の補形剤を含んでよい。例えばアカシア、ゼラチン、ソルビトールまたはポリビニルピロリドンのような結合剤；ラクトース、糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシンのような増量剤；ステアリン酸マグネシウムのような錠剤製造用の滑剤；澱粉、ポリビニルピロリドン、グリコール酸ナトリウム澱粉または微結晶化セルロースのような崩壊剤；あるいはラウリル硫酸ナトリウムのような医薬的に許容される湿潤剤。

化合物は、非経口的に注射でき；これは筋肉内、静脈内または皮下である。非経口的投与のためには、化合物は、例えば溶液を等張にするために十分な塩類またはグルコースのような他の溶質を含む滅菌溶液の状態で使用できる。非経口的に投与される有効成分の量は、約0.01－250mg/kg/日、好ましくは約1－10mg/kg/日、より好ましくは約0.5－30mg/kg/日、そして最も好ましくは約1－20mg/kg/日である。

化合物は、澱粉、ラクトース、白糖等の適当な補形剤を含む錠剤、カプセルまたは粒剤の剤形で経口投与できる。化合物は着色剤および／または香料を含んで

よい溶剤の剤形で経口投与することができる。また化合物は、トローチ剤または飴錠剤の剤形で舌下投与することができ、この場合、有効成分は糖またはコーンシロップ、香料および染料と混合されており、そして混合物は固体剤形に圧縮するために適するように十分脱水される。経口的に投与される有効成分の量は、特定化合物の生物利用性に依存する。

固体の経口組成物は、通例のブレンド、充填、錠剤製造等により調製することができる。繰り返しブレンドする操作は、大量の増量剤を使用する組成物中に有効成分を分散させるために使用することができる。そのような操作は、もちろん当該技術分野では通例である。錠剤は通例の薬学的プラクティスで周知の方法に従い、特に腸溶性コーティングを用いて被覆することができる。

経口液体調製物は、乳液、シロップまたはエリクシルの状態よく、あるいは使用前に水または他の適当な賦形剤を用いて再構成するための乾燥生成物として与えることができる。そのような液体調製物には、通例の添加剤を含んでも、含まなくてもよい。例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲルまたは水素化可食性脂肪のような沈殿防止剤；モノオレイン酸ソルビタンまたはアカシ(acaci)のような乳化剤；アーモンド油、分別ココナツ油、グリセリン、プロピレングリコール、エチレングリコールおよびエチルアルコールから成る群から選択される油状エステルのような非水性賦形剤（可

食性油を含む）；例えばソルビン酸のメチル パラ-ヒドロキシベンゾエート、エチル パラ-ヒドロキシベンゾエート、n-プロピル パラヒドロキシベンゾエートまたはn-ブチルパラヒドロキシベンゾエートのような保存剤；そして所望により通例の香料および着色剤。

非経口的投与には、流体単位用量剤形は、ペプチドおよび滅菌賦形剤を使用し、そして使用する濃度に応じて、賦形剤に懸濁または溶解することにより調製できる。いったん溶液になったら、化合物は注射でき、そして適当なバイアルまたはアンプルに充填する前に濾過滅菌でき、そして続いて容器または保存用の包装を密閉することができる。局部麻酔剤、保存剤または緩衝剤のような補助剤は、

使用前に賦形剤に溶解することができる。医薬組成物の安定性は、バイアルを充填し、そして水を真空下で除去した後に凍結することにより（例えば、組成物を凍結乾燥した後）、強めることができる。非経口懸濁剤は、実質的に同じ様式で調製できるが、ペプチドは溶解するよりは賦形剤中に懸濁すべきであり、そしてさらに濾過による滅菌はできないことが異なる。しかし化合物は滅菌賦形剤中に懸濁する前にエチレンオキシドにさらすことにより滅菌することができる。化合物の均一な分散を容易にするために、界面活性剤または湿潤溶液を組成物中に有利に含むことができる。

本発明の医薬組成物は、式 I、V、VI および VII の化合物のサイトメガロウイルス複製を阻害する量、ならびに医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤を含んで成る。典型的に組成物は、どのような投与法を使用するかに依存して、約0.1%—約99重量%、そして好ましくは約10%—約60重量%の活性化合物を含む。

サイトメガロウイルスの複製を阻害する量は、ウイルス複製の進行を遅くするか、または化合物を投与しなければ発症するであろう感染ウイルス量 (viral load) を減らすために必要な活性化合物の量である。あるいはこの量は、CMV 感染から生じる症状の進行を遅らせ、またはその強さを減少させる、または排除するために必要な活性化合物の量である。

本発明の活性化合物のサイトメガロウイルスを阻害する活性は、実施例に詳細に記載するプラーク減少アッセイに従い測定できる。このような特別な条件下で、そのような活性を有する化合物は約50  $\mu\text{g/ml}$  以下、好ましくは約25  $\mu\text{g/ml}$  以下、そしてより好ましくは約10  $\mu\text{g/ml}$  以下、そして最も好ましくは1  $\mu\text{g/ml}$  以下の  $\text{IC}_{50}$  を現す。

医師は、最適な本治療薬の用量を決定するだろう。用量は、投与様式および選択した特別な化合物により変動するかもしれない。さらに、用量は治療中の特定の患者によっても変動するかもしれない。処置に用いる化合物の用量は、感染ウイルス量 (viral load)、患者の体重、化合物の相対的効力、および処置する医師の判断に依存して変動するだろう。そのような治療は、数週間または数カ月間、



断続的または連続的に続くかもしれない。

本発明の理解をさらに助けるために、以下の非限定的な実施例を提供する。

#### 実施例 1 合成

化合物 # 1 N-(2-メチルベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水THF (5ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、0℃でトリエチルアミン (44ml、0.316ミリモル)

を加えた。5分後、イソプロピルクロロホルメート (0.316ml、トルエン中の1M溶液、0.316mlミリモル)を加えた。混合物を0℃で20分間攪拌し、次に2-メチルベンジルアミン (53.46ml、0.43ミリモル)を、0℃で混合物に加えた。生成した混合物を室温に暖め、そして室温で5時間攪拌し、次にCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml)中に希釈した。有機層を水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た (29.8mg、37%) : 融点120—121℃。

化合物 # 2 N-ベンジル-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド;

無水THF (5ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg、0.287ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾ-トリアゾール水和物 (42.7mg、0.316ミリモル)、ベンジルアミン (45mg、0.42ミリモル)の攪拌混合物に、0℃で1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド (60.6mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で攪拌した。20分後、DMF (2ml)を反応混合物に加え、そして混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100ml)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー (Hex : EtOAc = 1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た (97mg、99%) : 融点113—115℃。

化合物 # 3 N-(2-ブロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF (5ml)中の4-ブロモベンジルアミン ヒドロクロライド (97.8mg、98%、0.431ミリモル)の攪拌溶液に、トリエチルアミン (60.1 μl、0.

431ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(60.6mg、0.316ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml)に再溶解した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml)に再溶解した。有機層を $\text{NaHCO}_3$ 水で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex: EtOAc=1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(97mg、99%)：融点149-150℃。

化合物 # 4 N-(2-クロロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(5ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続的に1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-クロロベンジルアミン(54.7  $\mu\text{l}$ 、95%、0.43ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(60.0mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml)に再溶解した。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100ml)に再溶解した。有機層を $\text{NaHCO}_3$ 水で洗浄し、無水 $\text{MgSO}_4$ 上で乾燥し、そ

して濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex: EtOAc=1:1—純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(83mg、97%)：融点120-121℃。

化合物 # 5 N-(2-ブロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(5ml)中の2-ブロモベンジルアミン ヒドロクロライド(80.7mg、95%、0.345ミリモル)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(51.8  $\mu\text{l}$ 、0.345ミリモル)を加えた。分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(40mg、0.229ミリモル)、1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール水和物(34.2mg、0.253ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(48.5mg、0.253ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で4時間攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1-純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(70mg、89%)：融点129-130℃

化合物# 6 N-(3-ブロモベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF(5ml)中の3-ブロモベンジルアミン ヒドロクロライド(77.5mg、0.345ミリモル)の攪拌溶液に、トリエチルアミン(51.8μl、0.345ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(40mg、0.229ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(34.2mg、0.253ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノ-プロピル)-3-エチルカルボジイ

ミドヒドロクロライド(48.5mg、0.253ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のクロマトグラフィー(Hex:EtOAc=1:1-純粋なEtOAc)により、所望の生成物を白色固体として得た(64mg、81%)：融点112-113℃。

化合物# 7 N-(2-フルオロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF(6.3ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-フルオロベンジルアミン(51.0μl、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50ml)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そし

て濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(79.2mg、98%)：融点110-111℃。

化合物#8 N-(4-クロロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(6.3mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の  
攪拌混合物に、室温で連続して-ヒドロキシベンゾトリアゾール

ル水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、4-クロロベンジルアミン(53.5μL、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(80.3mg、94%)：融点110-111℃。

化合物#9 N-(2-エトキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(6.3mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の  
攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-エトキシベンジルアミン(64.9μL、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(85.0mg、96%)：融点79-80℃。

化合物#10 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸インダン-1-イルアミド

無水DMF(6.3mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の

攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1-アミノインダン(56.0  $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50ml)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(80.1mg、96%)：融点156-157°C。

化合物#11 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-アミド

無水DMF(6.3ml)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロ-1ナフチルアミン(63.0  $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去し、そして生成した残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL)に再溶解した。有機層をNaHCO<sub>3</sub>水で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、そして濃縮して粗混合物を得た。粗混合物のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(87.0mg、100%)：融点164-165°C。

化合物#12 N-(3-メトキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、3-メトキシベンジルアミン(56.6  $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムク

ロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を透明な油として得た (79.1mg、94%)。

化合物 #13 N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF (1.0mL) 中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg、0.287ミリモル) の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7mg、0.316ミリモル)、2-(トリフルオロメチル)-ベンジルアミン (61.6  $\mu$ L、0.431ミリモル) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド (61.8mg、0.316ミリモル) を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル) により、所望の生成物を白色固体として得た (90.9mg、96%) : 融点125-127℃。

化合物 #14 N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF (1.0mL) 中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg、0.287ミリモル) の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (42.7mg、0.316ミリモル)、2,6-ジメトキシベンジルアミン (75.0mg、0.431ミリモル) および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド (61.8mg、0.316ミリモル) を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー (50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル) により、所望の生成物を白色固体として得た (90.6mg、98%) : 融点169-171℃。

化合物 #15 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (トランス-2-フェニル-シクロプロピル)-アミド;

無水DMF (1.0mL) 中のトランス-2-フェニルシクロプロピルアミンヒドロクロライド (75.3mg、0.431ミリモル) の攪拌混合物に、トリエチルアミン (60.0  $\mu$ L、0.431ミリモル) を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸 (50mg、0.287ミ

リモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌して、透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(79.2mg、95%)：融点123-124℃。

化合物#16 N-(2-アミノ-6-トリフルオロベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド;

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-アミノ6-フルオロベンジルアミン(60.0  $\mu$ L)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(80.0mg、94%)：融点165(分解)。

化合物#17 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(1-フェニル-エチル)アミド;

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1-フェニルエチルアミン(56.1  $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物の透明の油として得た(78.7mg、99%)。

化合物#18 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(ピリジン-2-イルメチル)アミド;

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の

攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾ

ール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、2-(アミノメチル)ピリジン(45.3 $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-5%メタノール/酢酸エチル)により、所望の生成物の明るい茶色の固体として得た(78.7mg、99%)：融点123-125℃。

化合物#19 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸シクロヘキシル-メチルアミド；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、シクロヘキサンメチルアミン(57.2 $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(74.9mg、97%)：融点62-63℃。

化合物#20 (3,4-ジヒドロ-1h-イソキノリン-2-イル)-[1,6]ナフチリジン-2-イル-メタノン；

無水DMF(1.0mL)中の2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)の攪拌混合物に、室温で連続して1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)、1,2,3,4-テトラヒドロイソキ

ノリン(55.6 $\mu$ L、0.431ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を加えた。生成した混合物を室温で一晩攪拌し、そして透明になったことを確認した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(100%酢酸エチル)により、所望の生成物を白色固体として得た(79.1mg、95%)：融点98-100℃。



化合物#21 N-(2-メチルチオベンジル)-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド

;

無水DMF(1.0mL)中の2-メチルスルファニルベンジルアミンヒドロクロライド(81.7mg、0.431)の攪拌混合物に、トリエチルアミン(60.0 $\mu$ L、0.431ミリモル)を加えた。5分後、2-[1,6]ナフチリジンカルボン酸(50mg、0.287ミリモル)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(42.7mg、0.316ミリモル)および1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(61.8mg、0.316ミリモル)を連続して加えた。生成した混合物を一晚、室温で攪拌した。溶媒を真空下で除去した。残渣のフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%ヘキサン/酢酸エチル-100%酢酸エチル)により、所望の生成物を明るい色の固体として得た(88.2mg、99%)：融点102-103℃。

化合物#32

7,8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸2-メトキシベンジルアミド;

工程1

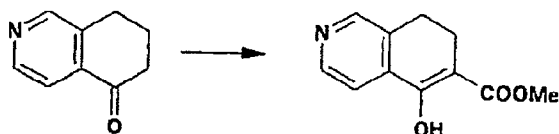


三酸化クロム(15.50、173.10ミリモル)を、1回で0℃のジクロロメタン(175mL)中のピリジン(28mL、346.20ミリモル)に加えた。冷却浴を取り外し、そして混合物を30分間攪拌した。その溶液に、15mLのジクロロメタン中のアルコール溶液(Cheng, C. Y.; Hsin, L. W.; Liou, J. P. *Tetrahedron*, 1996, 52, 10935) (3.851g、25.85ミリモル)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、そして溶液をデカントし、次に溶媒を除去し、そして残渣をクロマトグラフィーで精製し、2%メタノール(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中)で溶出した。所望の生成物を淡い黄色固体として得た(2.662g、70%)

。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.69(s, 1H, H-1), 8.64(d, 1H, H-2,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.78(d, 1H, H-4,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.99(t, 2H, H-6,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.73(t, 2H, H-8,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 2.21(t, 2H, H-7,  $J=6.2\text{Hz}$ ).

## 工程2



THF中のLiHMDS(1M、11.0mL、1ミリモル)を、溶液名(リチリウム1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラザン)のケトン(115mg、0.78ミリモル)溶液(THF、3mL中)に-78℃で加えた。この温度で15分後に、メチルシアノホルメート(0.3mL、3.9ミリモル)を加え、そして混合物を一晩攪拌した。次に反応を飽和塩化アンモニウムでクエンチングし、そして酢酸エチルで抽出した。乾燥( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )後。残渣を酢酸エチルでトリチュレートし、所望の化合物を得た。(75mg、47%)。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 11.81(s, 1H, OH), 8.63(d, 1H, H-3,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 8.58(s, 1H, H-1), 8.16(d, 1H, H-4,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.93(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.05(t, 2H, H-8,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 2.74(t, 2H, H-7,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

## 工程3



メタノール(10mL)中の工程2のエノール型(350mg、1.71ミリモル)の溶液を、活性炭担持パラジウム(10%、350mg)の存在下で、水素雰囲気下にて1時間攪拌した。次に触媒はセライトを通して濾過により除去し、そして濾液を濃縮乾固して、所望の化合物を白色固体として得た。(350mg、100%)。

$^1\text{H}$  NMR(400MHz, DMSO)  $\delta$  : 8.72(s, 1H, H-1), 8.67(d, 1H, H-3,  $J=5.8\text{Hz}$ ), ,  
7.90(d, 1H, H-4,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 6.6(br, 1H, OH), 5.02(d, 1H, H-5,  $J=4.3\text{Hz}$ ), 3.63  
(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.0(m, 2H), 2.8(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.9(m, 1H).

#### 工程4



メタンスルホンクロライド (0.18mL、2.37ミリモル)を、0℃で工程3 (350mg、1.69ミリモル)からのアルコール溶液およびジクロロメタン(10mL)中のトリエチルアミン(0.35mL、2.54ミリモル)に加えた。次に混合物を室温で2時間攪拌し、そして溶液を水、 $\text{NaHCO}_3$ で洗浄し、そして $\text{Na}_2\text{SO}_4$ を使用して乾燥した。次に溶媒を除去し、そして残渣をジクロ

ロメタン(5mL)に溶解し、そしてDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン)(0.5mL)で処理した。溶液を室温で2時間攪拌し、そして溶媒を真空で除去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製し( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の1%MeOH)、所望の化合物を得た。(アルコールから159mg、50%)。

$^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.46(d, 1H, H-3,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.44(s, 1H, H-1), 7.44(s, 1H, H-5), 7.06(d, 1H, H-4,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 3.83(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.87(t, 2H, H-8,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 2.69(t, 2H, H-7,  $J=8.0\text{Hz}$ ).

#### 工程5

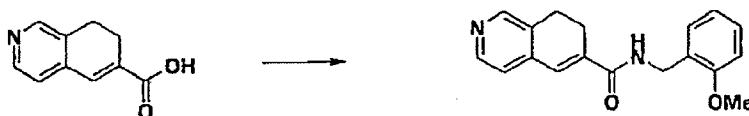


$\text{NaOH}$ (1N、1.3mL、1.3ミリモル)を、工程4のエステル(159mg、0.84ミリモル)溶液(ジオキサン、3mL中)に室温に加えた。3時間後、混合物を約1mLに濃縮し

、そしてHCl (6N)を氷冷溶液にpHが5になるまで慎重に加えた。生成した沈殿を集め、水で洗浄し、そして真空で乾燥した。(92mg、62%)。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO)  $\delta$  : 8.42(m, 2H, H-1およびH-3), 7.45(s, 1H, H-5), 7.31(d, 1H, H-4, J=4.9Hz), 2.82(t, 2H, H-8, J=8.2Hz), 2.53(t, 2H, H-7, J=7.5Hz).

#### 工程6



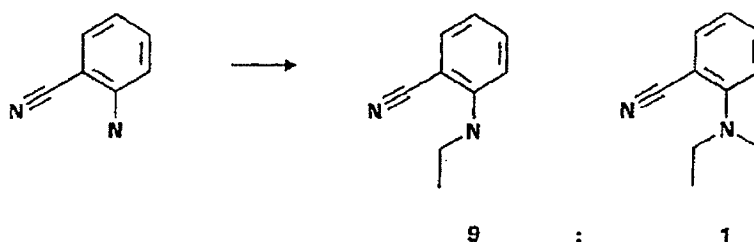
工程5からの酸(60mg、0.34ミリモル)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミドヒドロクロライド(79mg、0.41ミリモル)、およびHOBt(1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物)(55mg、0.41ミリモル)2-メトキシベンジルアミン(54  $\mu\text{L}$ 、0.41ミリモル)の溶液(DMF、1mL中)を、室温で24時間攪拌した。次に溶媒を真空下で除去し、そして残渣をクロマトグラフィーにより精製して、50-100 EtAc(ヘキサン中)で溶出した。所望の化合物を白色固体として得た。(80mg、79%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.45(d, 1H, J=4.8Hz), 8.41(s, 1H, H-1), 7.31(m, 2H), 7.10(s, 1H, H-5), 7.03(d, 1H, H-4, J=4.8Hz), 6.94(br, 1H, NH), 4.59(d, 2H,  $\text{CH}_2$ , J=5.8Hz), 3.91(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.88(t, 2H, H-8, J=8.0Hz), 2.64(t, 2H, H-7, J=8.3Hz).

化合物#33 8-ブromo-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノベンジルアミン

#### 工程1

N-エチル-2-アミノベンゾニトリル



リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(7.6mL、1M、テトラヒドロフラン中)溶液を、テトラヒドロフラン(10mL)およびDMF(2mL)中の2-アミノベンゾニトリル(1g、8.5ミリモル)の冷溶液(0℃)に加えた。生成した溶液を30分間攪拌し、次にヨードエタン(0.68mL、8.5ミリモル)を滴下した。溶液を室温とし、そして一晩攪拌した。反応混合物を、飽

和NH<sub>4</sub>Clでクエンチングし、蒸発させ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、水、塩水で洗浄し、そして合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして濃縮した。生成した液体をシリカゲルでクロマトグラフィーを行い(30%EtOAc-Hex)、標題化合物を分離できない9:1比のモノおよびビスアルキル化合物として得た。

N-エチル-2-アミノベンゾニトリル:

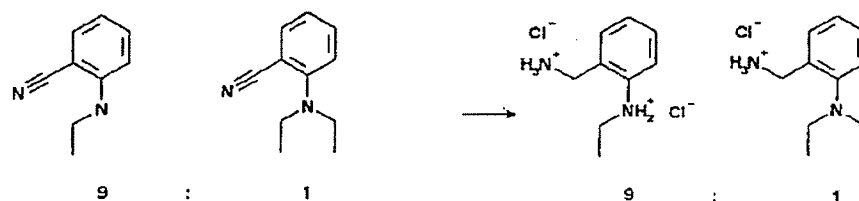
<sup>1</sup>H NMR(400MHz)(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41-7.33(m, 2H, Ph), 6.68-6.65(m, 2H, Ph), 4.5(s, 1H, NH), 3.29-3.22(m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.32(t, J=7Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)

N-ジエチル-2-アミノベンゾニトリル:

<sup>1</sup>H NMR(400MHz)(CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.41-7.33(m, 2H, Ph), 6.68-6.65(m, 2H, Ph), 4.5(s, 1H, NH), 3.41(q, 4H, CH<sub>2</sub>N), 1.20(t, J=7Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)

## 工程2

N-エチル-2-アミノベンジルアミン ジヒドロクロライドおよびN-ジエチル-2-アミノベンズアミン ジヒドロクロライド



N-エチル-2-アミノベンゾニトリル(0.4g、2.7ミリモル)、10%Pd/C(100mg)を、乾燥フラスコに加え、続いてエタノール(15mL)を加えた。この溶液にHCl(2.7mL、4M、ジオキサン中)を加えた。生成した反応物は、 $H_2$  (g)雰囲気下においた。生成した溶液はセライトで濾過し、蒸発させ、エーテルでトリチュレートし、そして溶媒を蒸発させて上記の中間体を得た。

N-エチル-2-アミノベンジルアミン ジヒドロクロライド

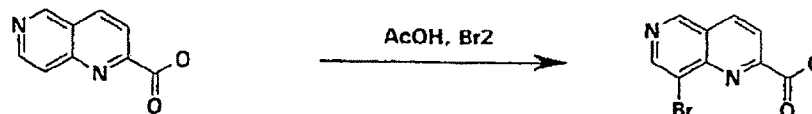
$^1H$  NMR (400MHz) (DMSO)  $\delta$  : 8.5-8.2(m, 3H,  $NH_3$ ), 7.35-7.25(1, 2H, Ph), 7.34(t, J=7.5Hz, 1H, Ph), 7.1-6.9(m, 2H, Ph), 4.07(s, 2H,  $CH_2N$ ), 3.19(q, 2H, J=7Hz,  $CH_3CH_2$ ), 1.27(t, J=7 Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ )

N-ジエチル-2-アミノベンズアミン ジヒドロクロライド

$^1H$  NMR (400MHz) (DMSO)  $\delta$  : 8.5-8.2(m, 3H,  $NH_3$ ), 7.35-7.25(1, 2H, Ph), 7.34(t, J=7.5Hz, 1H, Ph), 7.1-6.9(m, 2H, Ph), 4.07(s, 2H,  $CH_2N$ ), 3.33(q, 2H, J=7Hz,  $CH_3CH_2$ ), 1.07(t, J=7 Hz, 3H,  $CH_3CH_2$ )

工程3

8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸



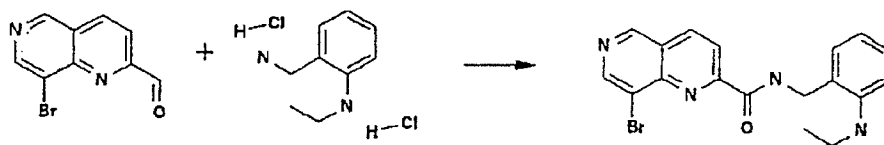
$Br_2$ を40分間にわたって、[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(3g、17.25ミリモル)の懸濁液(酢酸、150mL中)に室温に加えた(18.96ミリモル)。溶液を一晩、室

温で攪拌し、次に混合物を氷でクエンチングし、そして1時間攪拌した。懸濁液を蒸発乾固し、トリチュレートし、濾過し、そして最少量の冷水で洗浄した。生成した成分を真空下で一晩乾燥して、標題化合物を59%収量で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) (DMSO)  $\delta$  : 14.1-13.8(M, 1H, COOH), 9.49(s, 1H, H5), 9.10(s, 1H, H7), 8.83(d, 1H, J=8.5Hz, H4), 8.31(d, 1H, J=8.5Hz, H3)

#### 工程4

8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノ-ベンジルアミン



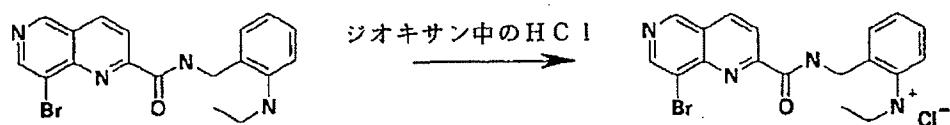
トリエチルアミン(0.095mL、0.68ミリモル)を、DMF(1.5mL)中の塩溶液に室温で加えた。溶液を5分間攪拌した。同時に酸(30mg、0.12ミリモル)、HOBT(25mg、0.19ミリモル)およびEDCIを加えた(36mg、0.19ミリモル)。反応物を一晩、室温で攪拌しておいた。溶液を蒸発乾固し、そして残渣を最少量の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に溶解し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(50%AcOEt/ヘキサン-100%AcOEt)を使用して精製して、標題化合物を61%収量で得た。

$^1\text{H NMR}$  (400MHz) ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.27(s, 1H, H5), 9.05(s, 1H, H7), 8.65-8.55(s, 1H, NH), 8.55-8.45(m, 2H, H4およびH3), 7.3-7.2(m, 2H, Ph), 7.85-7.65(m, 2H, Ph), 4.67(d, 2H, J=6.5Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3.25-3.15(m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.4-1.3(m, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ )

#### 工程5

8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2-N-エチルアミノベンジルアミン

塩酸塩



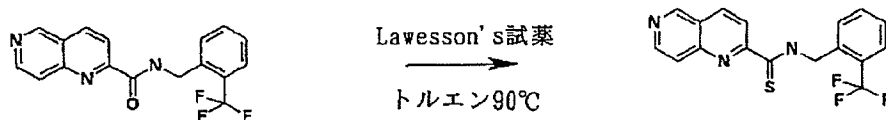
HClを、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5mL) 中のアミド (28.4mg、0.06ミリモル) 溶液に、室

温で加えた (1 mL、4 Mのジオキサン中)。溶液を室温で20分間攪拌した。懸濁液

を蒸発乾固し、次にエーテルでトリチュレートして標題化合物を定量的に得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz) (CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.27(s, 1H, H5), 9.05(s, 1H, H7), 8.65-8.55(s, 1H, NH), 8.55-8.45(m, 2H, H4およびH3), 7.3-7.2(m, 2H, Ph), 7.85-7.65(m, 2H, Ph), 4.67(d, 2H, J=6.5Hz, CH<sub>2</sub>), 3.25-3.15(m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.4-1.3(m, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)

化合物 #39 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-トリフルオロメチルベンジルアミン;

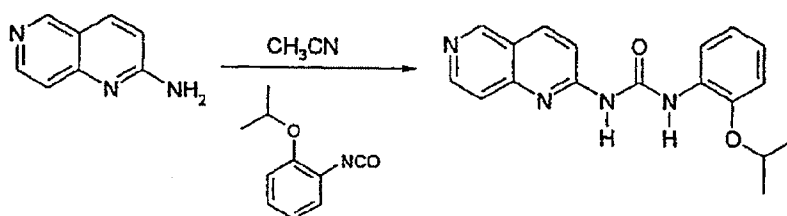
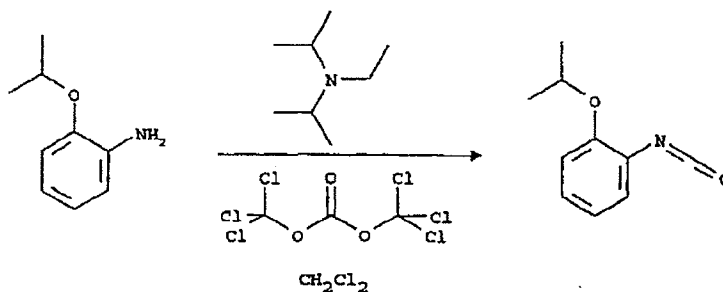


Lawesson試薬を、攪拌しているBCH-5024 (30mg、0.09ミリモル) 溶液 (トルエン1.5mL中) に加えた (38mg、0.09ミリモル)。この溶液を90℃に1時間加熱した。溶媒を蒸発させ、そして生成物をフラッシュクロマトグラフィー (50%AcOEt/He-100%AcOEt) で精製することにより、25.8mgのチオアミド誘導体を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 10.55(bs, 1H), 9.3(s, 1H), 9.0(d, J=8.5Hz, 1H), 8.81(d, J=6Hz, 1H), 8.44(d, J=8.5Hz, 1H), 7.90(d, J=6.0Hz, 1H), 7.75(d, J=7.5Hz, 1H), 7.68(d, J=7.5Hz, 1H), 7.56(t, J=7.5Hz, 1H), 7.46(t, J=7.5Hz, 1H), 5.37(d, J=6Hz, 2H).

化合物 #46 1-(2-イソ-プロポキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;





ジクロロメタン(10.0mL)中の2-イソプロポキシフェニルアミン(400mg、2.64ミリモル)および*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(1.02ml、5.82ミリモル)溶液を、管を通してジクロロメタン(6.0mL)のチオホスゲン(274.7mg、0.93ミリモル)溶液に $-78^\circ\text{C}$ で滴下した。溶液を $-78^\circ\text{C}$ で1時間、次に $0^\circ\text{C}$ で1時間、そして次に室温で1時間攪拌した。生成した混合物を濃縮し、ペンタンでトリチュレートし、そして次に濾過した。所望のイソシアネートを茶色い油として単離した(449.7mg、96%)：

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.12(1H, Ph), 6.99(1H, Ph), 6.90(1H, Ph), 6.86(1H, Ph), 4.65(7重項, 1H, CH, J 6.5Hz), 1.42(d, 6H,  $\text{CH}_3$ , J 6.5Hz)ppm.

イソシアネート(45.8mg、0.258)およびアミン(25mg、0.172)の混合物(アセトニトリル1mL中)を、3時間、加熱還流した。溶媒はロータリーエバポレーターを使用して除去した。残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、そしてジエチルエーテルで洗浄した。固体を再度、

エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、そして明るい茶色の固体として単

離した(34.4mg、62%)：融点>200℃；

$^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO)

$\delta$  : 11.33(bs, 1H, NH), 10.56(bs, 1H, NH), 9.17(s, 1H, H-5), 8.68(d, 1H, H-7, J 5.8Hz), 8.43(d, 1H, H-4, J 8.9Hz), 8.16(1H, Ph), 7.68(d, 1H, H-8, J 5.8Hz), 7.50(d, 1H, H-3, J 8.9Hz, ), 7.12(1H, Ph), 7.03(1H, Ph), 6.93(1H, Ph), 4.70(7重項, 1H, CH, J 6.0Hz), 1.34(d, 6H  $\text{CH}_3$ , J 6.0Hz)ppm. .

同様な様式で、以下の化合物を製造した：

化合物#22 N-(2-ヒドロキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド

；

化合物#23 N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#26 N-(2プロポキシベンジル)-2-[1,6]ナフチリジン-2-カルボキサミド；

化合物#27 (2-{[(1,6)ナフチリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-フェニル)-カルボン酸tert-ブチルエステル；

化合物#28 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[B]オキセピン-5-イル)-アミド；

化合物#29 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(クロマン-4-イル)-アミド；

化合物#30 N-(2-メトキシベンジル)-5-アミノ-2-[1,6]ナフチリジンカルボキサミド；

化合物#31 [1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸2,3-(メチレンジオキシ)-ベンジルアミド；

化合物#33 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチ

ルアミノベンジルアミン

化合物#34 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)；

化合物#35 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-メトキシベンジル

アミン);

化合物#36 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物#37 8-クロロ-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-N-エチルアミノベンジルアミン);

化合物#38 8-(2ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン);

化合物#40 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#41 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-3-メトキシベンジルアミン;

化合物#42 8-ブロモ-[1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-イソプロポキシベンジルアミン;

化合物#43 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-メトキシ-ベンジルアミド;

化合物#44 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸2-エトキシ-ベンジルアミド;

化合物#45 [1,6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸-2-メトキシ-シクロヘキシルメチル-アミド;

化合物#47 1-(2-イソ-プロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジ

ン-2-イル-ウレア;

化合物#48 1-(N-boc-4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#49 1-(4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア ヒドロクロライド;

化合物#50 1-[(S)- $\alpha$ -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア;

化合物#51 1-[(R)- $\alpha$ -メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレ

ア；

化合物#52 1-(2-メトキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#53 1-ブチル-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#54 1-(2-メトキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#55 1-(2-エトキシ-フェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

化合物#56 1-(2-メチルーフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア；

および

化合物#57 8-(2-ピリジル)-[1,6]ナフチリジン-2-カルボン酸(2-イソプロポキシベンジルアミン)。

以下の化合物は、市販品から得た(ピークダーレ ファイン ケミカルズ社:Peakdale Fine Chemicals Limited、グロソップ、ダビーシャー、英国)：

化合物#24 (1,6)ナフチリジン-2-カルボン酸アリルアミド(PFC-0

29)；

化合物#25 N-(2-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド(PFC-032)。

を含む。

#### 実施例2 C M V プラーク減少アッセイ

試験化合物の抗-CMV活性は、以下のプラーク減少アッセイで評価した：

12-ウェルの組織カルチャー皿中に、 $1.5 \times 10^5$ またはHs68細胞(ヒト肺繊維芽細胞系)を、ウェルあたり2mlのDMEM 10%ウシ胎児血清を用いてプレートに播き、そして5%CO<sub>2</sub>/空气中で一晩、または細胞の準備ができるまでインキューベーションした。

次に培地を取り出し、そして各ウェルあたり0.5ml (DMEM 2 %FBS中に200pfu/mlに希釈したものを含む)のHCMVウイルス細胞を接種した。

37℃で2時間吸着させた後、ウイルスを取り出し、そして種々の濃度の試験化合物を含む2 %FBSを含有するDMEMを用いて細胞の単層(1 ml)を上に乗せた。次に細胞を37℃で8日間インキューベーションし、そして次に1容量(1 ml)のホルムアルデヒド8 %/水またはPBS 1Xで30分間固定した。

ホルムアルデヒド溶液を除去し、そして細胞の単層をクリスタルバイオレット2% / EtOH 20%で数秒染色し、そして次に水ですすいだ。

単層を顕微鏡下でプラークの存在に関して調査し、各化合物についてプラーク減少の割合を未処理細胞（試験化合物を含まない）と比較することにより決定し、そして50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) を確立した。ガンシクロビルは、陽性の対照として使用した。

覚書：DMEM培地は1% グルタミンおよび1% ペニ/ストレプ (pen/strep) を含んだ。

### 実施例3 細胞障害性アッセイ

試験化合物の細胞障害性は、以下の手順に従い評価した：

平底の96ウェルプレートに、5×10<sup>3</sup> Vero-34細胞/ウェルおよび1×10<sup>4</sup> H2-68またはWi-38細胞/ウェルをそれぞれプレーティングし、そして37℃にて5% CO<sub>2</sub>/空气中で一晩インキュベーションした。インキュベーション後、上清培地を除去し、そして2% DMEM (150 μL) 中に希釈した10%試験化合物に置き換えた。次に細胞を37℃にて5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中で48時間インキュベーションした。

[3H]-メチル チミジンの10 μCi/ml溶液を50 μL/ウェル (約2 Ci/ミリモルの比活性) を培養基に加え、そして37℃にて5% CO<sub>2</sub> インキュベーター中で一晩 (18時間)、インキュベーションした。

次に細胞をファイバーガラスフィルター (Printed Filtermat A 1450-421 ウアラック: Wallac) 上に、Tomtec細胞回収機を使用して回収した。懸濁した細胞を直接フィルター上に回収する一方、付着した細胞については培地を取り除き、そして細胞を集める前にPBSで洗浄し、そして2-3分間、トリプシン処理した (50 μLトリプシン/ウェル)。

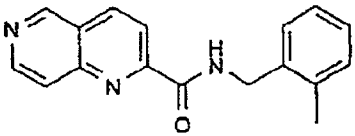
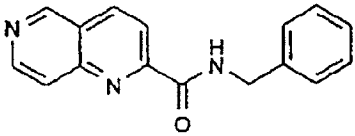
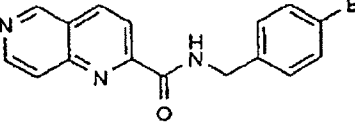
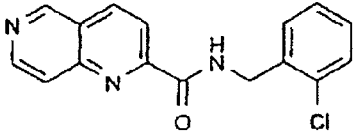
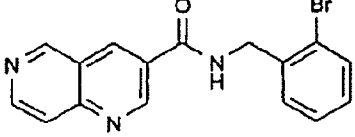
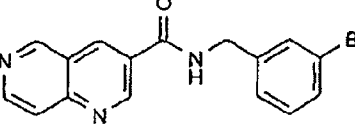
フィルターを37-40℃で1時間乾燥し、そして4.5 mlのBetascintおよびMicrobeta 1450 ウアラックで得た (手順1) カウントを含むバックに入れた。

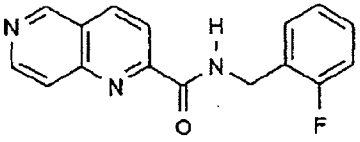
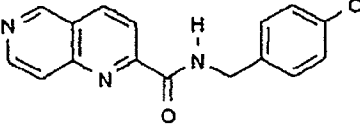
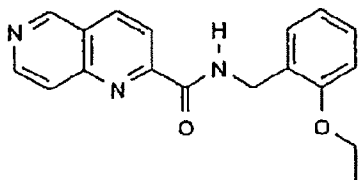
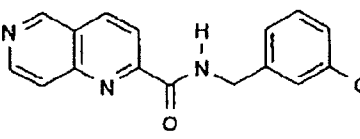
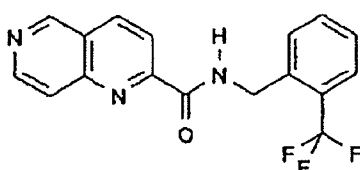
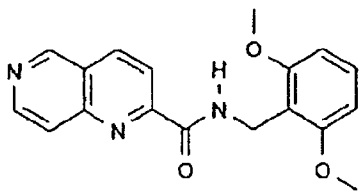
細胞増殖の割合は、対照 (試験化合物なし) との比較により決定し、そしてこれにより50%阻害濃度の樹立を確立した。

本発明の化合物は、プラーク減少アッセイに従いCMVを阻害し、そし

てガンシクロビルと匹敵することが分かった。結果を表1にまとめる。化合物はガンシクロビアと一列にならべて試験され、これは一貫して $>0.1 < 0.5 \mu\text{g/ml}$ の $\text{IC}_{50}$ 、および $\sim 10 - 200 \mu\text{g/ml}$ の範囲の $\text{CC}_{50}$ を示した。

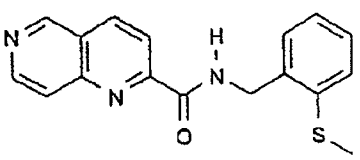
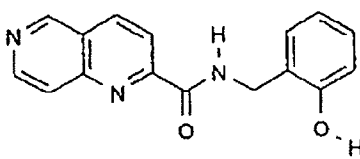
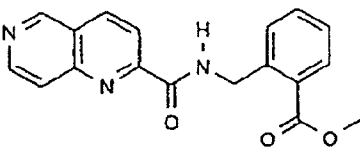
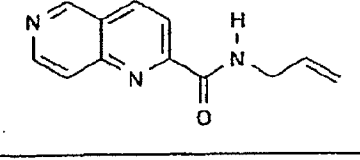
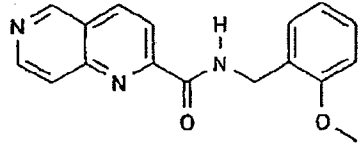
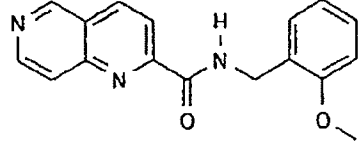
表1

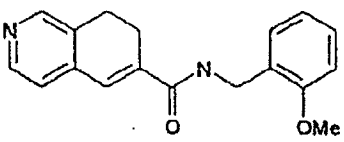
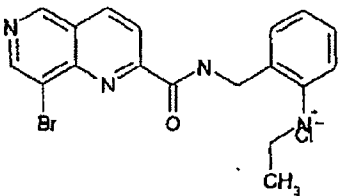
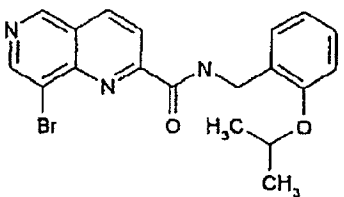
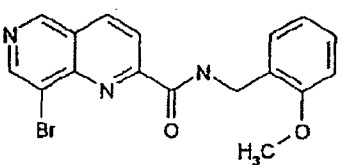
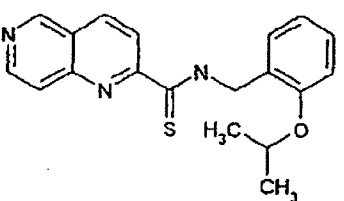
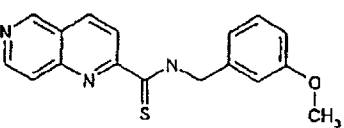
			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#1		N-(2- メチルベンジル)-2- (1,6)ナフチリジン カルボキサミド	-1	>50<75
#2		N-ベンジル-2- (1,6)ナフチリジン カルボキサミド	-1	-50
#3		N-(4- ブロモベンジル)-2- (1,6)ナフチリジン カルボキサミド	>10<50	>10<50
#4		N-(2- クロロベンジル)-2- (1,6)ナフチリジン カルボキサミド	>0.5<1	-100
#5		N-(2- ブロモベンジル)-2- (1,6)ナフチリジン カルボキサミド	>0.5<1	>100
#6		N-(3- ブロモベンジル)-2- (1,6)ナフチリジン カルボキサミド	>1<5	-50

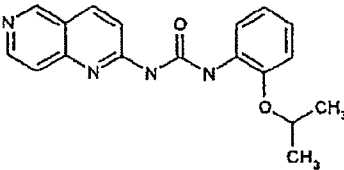
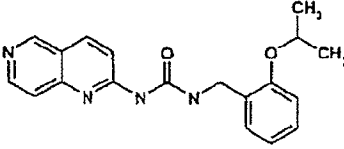
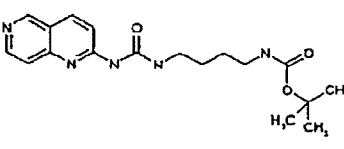
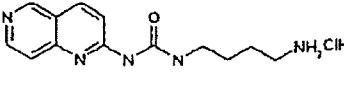
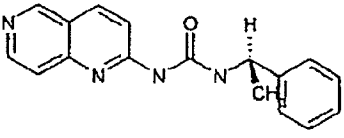
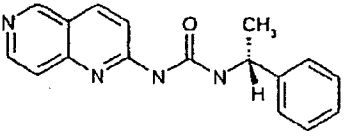
			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#7		N-(2-フルオロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	~100
#8		N-(4-クロロベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	>1<10	>6.25<10
#9		N-(2-エチルオキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	~0.1	~6.25
#12		N-(3-メトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	>100
#13		N-(2-トリフルオロメチルベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	>100
#14		N-(2,6-ジメトキシベンジル)-2-(1,6)ナフチリジンカルボキサミド	<5	>100

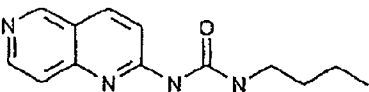
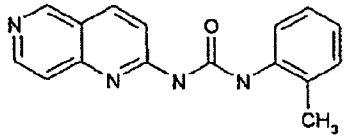
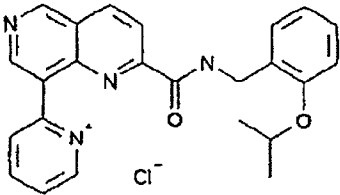


			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#15		[1, 6] ナフチリジン -2-カルボン酸 (トランス-2-フェニル シクロプロピル) - アミド	>1<10	~25
#16		N-(2-フルオロ 5-アミノベンジル) - 2-[(1, 6) ナフチリ ジンカルボキサミド	>1<10	~25
#17		[1, 6] ナフチリジン- 2-カルボン酸 (1-フェニルエチル) アミド	>0.1<1	>25<50
#18		[1, 6] ナフチリジン- 2-カルボン酸 (ピリジン-2- イルメチル) アミド	>5<25	>100
#19		[1, 6] ナフチリジン- 2-カルボン酸 シクロヘキシルメチル- アミド	>1<10	>25<50
#20		(3, 4-ジヒドロ 1H-イソキノリン- 2-イル) - [1, 6] ナフチリジン-2- イル-メタノン	>5<25	>100

			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#21		N-(2- メチルチオベンジル)- 2-(1,6)ナフチリ ジンカルボキサミド	>1<10	-50
#22		N-(2- ヒドロキシベンジル)- 2-(1,6)ナフチリ ジンカルボキサミド	<5	>25<100
#23		N-(2- メトキシカルボニル ベンジル)-2-(1,6) ナフチリジン カルボキサミド	<5	>100
#24		(1,6)-ナフチリジン -2-カルボン酸 アリルアミド	>5<10	>10<100
#25		N-(2- メトキシベンジル)- 2-(1,6)ナフチリ ジンカルボキサミド	>0.3 <1.5	>120<150
#26		N-(2- プロキシベンジル) -2-[1,6]ナフチリ ジン-2-カルボキサミド	>0.005 <0.01	~1.5

			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#32		7, 8- ジヒドロイソキノリン -6-カルボン酸-2- メトキシベンジル アミド	>0.1<1	>50<100
#33		8-ブロモ- [1, 6] ナフチリジン-2- カルボン酸 (2-N- エチルアミノベンジル アミン)	<0.01	>6.25<12 .5
#34		8-ブロモ- [1, 6] ナフチリジン-2- カルボン酸 (2-イソ プロポキシベンジル アミン)	>0.1<1	-12.5
#35		8-ブロモ- [1, 6] ナフチリジン-2- カルボン酸 (2-メト キシベンジルアミン)	-0.01	-12.5
#40		[1, 6] ナフチリジン- 2-チオカルボン酸-2- イソプロポキシ ベンジルアミン	>0.1<1	>12.5 <25
#41		[1, 6] ナフチリジン- 2-チオカルボン酸-3- メトキシベンジルアミン	>1<10	>25<50

			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#46		1-(2-イソ プロポキシフェニル) -3-[1, 6]ナフチリ ジン-2-イル-ウレア	-0.01	-25
#47		1-(2-イソ プロポキシベンジル) -3-[1, 6]ナフチリ ジン-2-イル-ウレア	>0.01<0 .1	>25<50
#48		1-(N-boc-4- アミノブチル)-3- [1, 6]ナフチリジン -2-ウレア	>0.1<1	>3.15<6. 25
#49		1-(4-アミノブチル) -3-[1, 6]ナフチリ ジン-2-イル-ウレア ヒドロクロライド	>1<5	>6.25<12 .5
#50		1-[(s)-α- メチルベンジル]-3- [1, 6]ナフチリジン -2-イル-ウレア	>1<10	>12.5<25
#51		1-[(R)-α- メチルベンジル] -3-[1, 6] ナフチリジン-2- イル-ウレア	>0.01<0 .1	<3.15

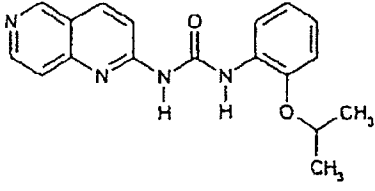
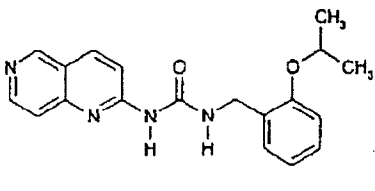
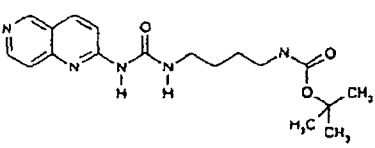
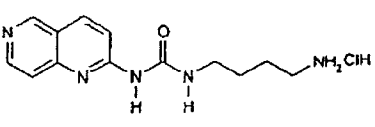
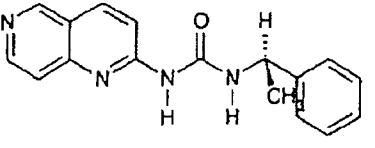
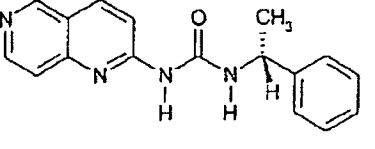
			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#53		1-ブチル-3- [1, 6]ナフチリジン -2-イル-ウレア	>0.1  <1	>2.5<5
#56		1-(2-メチル フェニル)-3- [1, 6]ナフチリジン -2-イル-ウレア	-1	>100
#57		8-(2-ピリジル)- [1, 6]ナフチリジン -2-カルボン酸 (2- イソプロポキシベンジル アミン)	>0.1<1	>6<12.5

【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年5月29日（1998. 5. 29）

【補正内容】

			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#32		7, 8-ジヒドロイソキノリン-6-カルボン酸-2-メトキシベンジルアミド	>0.1<1	>50<100
#33		8-ブロモ-[1, 6]-ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-N-エチルアミノベンジルアミン)	<0.01	>6.25<12 .5
#34		8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-イソプロポキシベンジルアミン)	>0.1<1	~12.5
#35		8-ブロモ-[1, 6]ナフチリジン-2-カルボン酸 (2-メトキシベンジルアミン)	~0.01	~12.5
#40		[1, 6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸 -2-イソプロポキシベンジルアミン	>0.1<1	>12.5 <25
#41		[1, 6]ナフチリジン-2-チオカルボン酸 -3-メトキシベンジルアミン	>1<10	>25<50

			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#46		1-(2-イソプロポキシフェニル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	-0.01	-25
#47		1-(2-イソプロポキシベンジル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.01<0 .1	>25<50
#48		1-(N-boc-4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.1<1	>3.15<6. 25
#49		1-(4-アミノブチル)-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア 塩酸	>1<5	>6.25<12 .5
#50		1-[(S)-α-メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>1<10	>12.5<25
#51		1-[(R)-α-メチルベンジル]-3-[1,6]ナフチリジン-2-イル-ウレア	>0.01<0 .1	<3.15



			IC <sub>50</sub> (ug/ml)	CC <sub>50</sub> (ug/ml)
#53		1-ブチル-3- [1, 6]ナフチリジン -2-イル-ブチルウレア	>0.1  <1	>2.5<5
#56		1-(2-メチル フェニル)-3- [1, 6] ナフチリジン-2- イル-ウレア	-1	>100
#57		8-(2-ピリジル)- [1, 6]ナフチリジン- 2-カルボン酸 (2- イソプロポキシ ベンジルアミン)	>0.1<1	>6<12.5

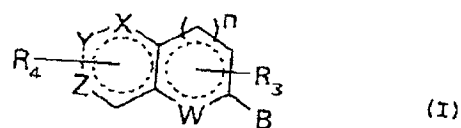
【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】平成10年9月3日(1998. 9. 3)

【補正内容】

#### 請求の範囲

1. 哺乳動物中でのサイトメガロウイルスの複製を阻害する方法であって、該哺乳動物に式(I):



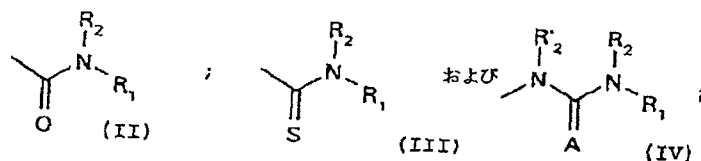
式中、

Wは、CH、CR<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、C=O、CHR<sub>3</sub>、NおよびNR<sub>5</sub>から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、他の2つはCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、

C=OおよびCHR<sub>4</sub>から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO  
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲ  
ン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコ  
キシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）で置  
換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環もしくは複素環）により置  
換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたは

C<sub>3-7</sub> シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合に  
よってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい）  
C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシルまたはア  
ルコシカルボニル）により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シ  
クロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立してHまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およ  
びR<sub>2</sub>は一緒になって、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融  
合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によって  
はOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub>（ア  
ルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル）、お  
よび場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1</sub>  
-4 アルコシカルボニル、ハロー置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロー置換さ

れたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環または複素環）から選択され；

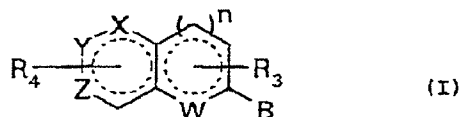
R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

そして

nは0、1または2である、

の化合物の抗-サイトメガロウイルス量を投与することを含んで成る、上記方法。

2. WがNまたはNR<sub>5</sub>である、請求の範囲第1項に記載の方法。
3. YがNまたはNR<sub>5</sub>であり、そしてXおよびZが独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から選択される、請求の範囲第1項に記載の方法。
4. R<sub>1</sub>が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第1項に記載の方法。
5. R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>がHである、請求の範囲第1項に記載の方法。
6. R<sub>3</sub>がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。
7. R<sub>4</sub>がHである、請求の範囲第1項ないし第4項のいずれか1項に記載の方法。
8. 医薬的に許容できるキャリアー、希釈剤または補助剤および式(I)



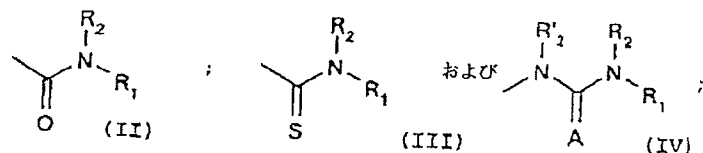
式中、

Wは、CH、CR<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、C=O、CHR<sub>3</sub>、NおよびNR<sub>5</sub>から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、他の2つはCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、

C=OおよびCHR<sub>4</sub>から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO  
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲ  
ン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコ  
キシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）で置  
換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環もしくは複素環）により置  
換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル；  
ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合に  
よってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい）  
C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはア  
ルコキシカルボニル）により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シ  
クロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立してHまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およ  
びR<sub>2</sub>は一緒になって、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまた

はヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素  
環を形成し；

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によって

はOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル)、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル、ハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロ-置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環または複素環) から選択され;

R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり;

そして

nは0、1または2である、

の化合物、またはそれらの医薬的に許容できる塩を含んで成る抗-サイトメガロウイルス組成物。

9. WがNまたはNR<sub>5</sub>である、請求の範囲第8項に記載の組成物。

10. YがNまたはNR<sub>5</sub>であり、そしてXおよびZが独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から選択される、請求の範囲第8項に記載の組成物。

11. R<sub>1</sub>が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合に

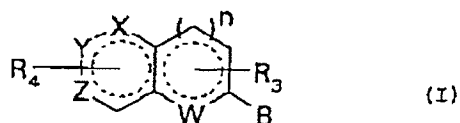
よっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

12. R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>がHである、請求の範囲第8項に記載の組成物。

13. R<sub>3</sub>がHである、請求の範囲第8項ないし第12項のいずれか1項に記載の組成物。

14. R<sub>4</sub>がHである、請求の範囲第8項ないし第13項のいずれか1項に記載の組成物。

15. 式(I):



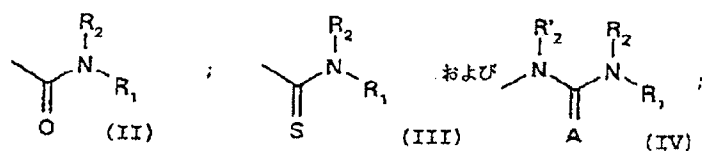
式中、

Wは、CH、CR<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>、C=O、CHR<sub>3</sub>、NおよびNR<sub>5</sub>から選択され；

X、YおよびZの1つがNまたはNR<sub>5</sub>であり、一方、他の2つはCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、

C=OおよびCHR<sub>4</sub>から独立して選択され；

Bは、



から成る群から選択され；式中、

AはOまたはSであり；

R<sub>1</sub>は、

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、カルボキシまたは[場合によってはO  
H、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（

場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシで置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）で置換されてもよい]飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub>（炭素環もしくは複素環）により置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキル、C<sub>2-6</sub> アルケニルまたはC<sub>3-7</sub> シクロアルキル；ならびに

場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、カルボキシ、（場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよい）C<sub>1-4</sub>（アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アシルオキシまたはアルコキシカルボニル）により置換されてもよいC<sub>6-10</sub> アリールと融合したC<sub>3-7</sub> シクロアルキル、

から選択され、

R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>は、独立してHまたはC<sub>1-4</sub> アルキルであるか、あるいはR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって、場合によってはC<sub>6-10</sub> アリールまたはヘテロアリールと融合してもよい飽和もしくは不飽和の5もしくは6員の複素環を形成し；

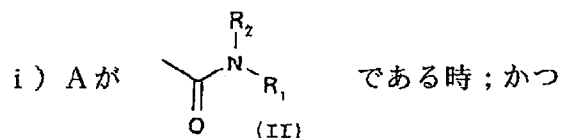
R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は、独立してH、OH、ハロゲン、アミノ、シアノ、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> (アルキル、アルコキシ、アシル、アシルオキシまたはアルコシカルボニル)、および場合によってはOH、ハロゲン、アミノ、メルカプト、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> アルコシカルボニル、ハロー置換されたC<sub>1-4</sub> アルキルもしくはハロー置換されたC<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシまたはカルボキシにより

置換されてもよい飽和もしくは不飽和のC<sub>3-10</sub> (炭素環または複素環) から選択され；

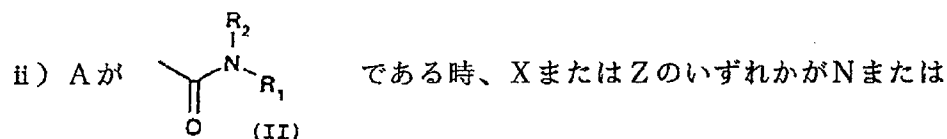
R<sub>5</sub>はH、場合によってはOH、ハロゲン、アミノまたはC<sub>1-4</sub> アルコキシにより置換されてもよいC<sub>1-6</sub> アルキルまたはC<sub>1-6</sub> アシルであり；

そして

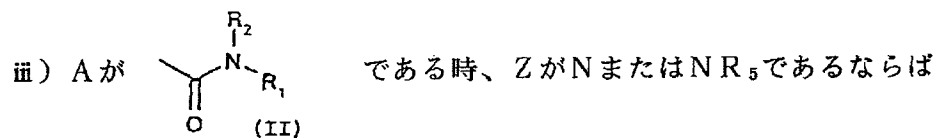
nは0、1または2であり、式中、



WおよびYが両方ともNまたはNR<sub>5</sub>であるならば、R<sub>1</sub>はアリルまたは2-メトキシベンジル以外であり；



NR<sub>5</sub>ならば、Wは、NまたはNR<sub>5</sub>であり；そして



R<sub>1</sub>はメチル以外である、

の化合物、およびそれらの医薬的に許容できる塩。

16. WがNまたはNR<sub>5</sub>である、請求の範囲第15項に記載の化合物。

17. YがNまたはNR<sub>5</sub>であり、そしてXおよびZが独立してCH、CR<sub>4</sub>、CH<sub>2</sub>、C=OおよびCHR<sub>4</sub>から選択される、請求の範囲第15項に記載の化合物。

18. R<sub>1</sub>が、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン、C<sub>1-4</sub> アルキル、C<sub>1-4</sub> アルコキシ、C<sub>1-4</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオ、C<sub>1-4</sub> ハロ-置換されたアルキルから選択される1または2個の置換基により場合によっては置換されてもよいベンジルである、請求の範囲第15項に記載の化合物。

19. R<sub>2</sub>およびR<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>がそれぞれHである、請求の範囲第15項に記載の化合物。

20. サイトメガロウイルス阻害活性を有する、請求の範囲第15項に記載の化合物。



【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/CA 97/00182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D471/06 A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 612 731 A (BAYER AG) 31 August 1994 see the whole document ---	8-20
Y	EP 0 470 252 A (DAIICHI SEIYAKU CO) 12 February 1992 see the whole document ---	8-20
Y	US 4 959 363 A (WENTLAND MARK P) 25 September 1990 see the whole document ---	8-20
Y	US 4 786 644 A (GLANKOWSKI EDWARD J ET AL) 22 November 1988 see the whole document ---	8-20
Y	WO 93 04043 A (SCHERING CORP) 4 March 1993 * see claim 1, the definition of Ar * see the whole document ---	8-20
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 1997

Date of mailing of the international search report

22.07.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tr. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/CA 97/00182

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 646 598 A (BAYER AG) 5 April 1995 see the whole document ---	8-20
P,X	WO 97 04775 A (CHIROSCIENCE LTD) 13 February 1997 see the whole document -----	8-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CA 97/ 00182

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1 - 7 , 8 , 15  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
See extra sheet
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/CA 97/ 00182

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/210

## Continuation of Box I

Although claims 1-7 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Formula I in claims 8 + 15 contains only a minor fixed part and is thus too broad to be searched as such. Considering the large number of variables, the scope of said claims cannot be evaluated and an exhaustive search is not possible.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA 97/00182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0612731 A	31-08-94	DE 4303657 A	11-08-94
		AU 670470 B	18-07-96
		AU 5314894 A	11-08-94
		CA 2115021 A	10-08-94
		HU 70044 A	28-09-95
		JP 6271570 A	27-09-94
		NZ 250823 A	27-04-95
		ZA 9400841 A	05-09-94
EP 0470252 A	12-02-92	AU 5449590 A	29-11-90
		CA 2053926 A	29-10-90
		WO 9013542 A	15-11-90
		RU 2044544 C	27-09-95
		AT 123945 T	15-07-95
		AU 638421 B	01-07-93
		AU 4434189 A	01-11-90
		CA 2002137 A	28-10-90
		DE 68923169 D	27-07-95
		DE 68923169 T	26-10-95
		EP 0394553 A	31-10-90
		ES 2076190 T	01-11-95
		IE 69269 B	21-08-96
		IL 92187 A	26-08-94
US 4959363 A	25-09-90	NONE	
US 4786644 A	22-11-88	EP 0317991 A	31-05-89
		JP 2138260 A	28-05-90
		US 4966906 A	30-10-90
		US 4952588 A	28-08-90
WO 9304043 A	04-03-93	AU 2469092 A	16-03-93
		CA 2115581 A	04-03-93
		EP 0533342 A	24-03-93
		EP 0599983 A	08-06-94
		JP 6510041 T	10-11-94
		US 5516784 A	14-05-96
EP 0646598 A	05-04-95	DE 4331135 A	16-03-95
		CA 2131759 A	15-03-95

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CA 97/00182

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0646598 A		JP 7089988 A	04-04-95
		US 5633231 A	27-05-97
WO 9704775 A	13-02-97	AU 6626696 A	26-02-97
		AU 6626396 A	26-02-97
		WO 9704779 A	13-02-97

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	FI	テマコード (参考)
A 6 1 P 31/22		A 6 1 P 31/22	
C 0 7 D 217/02		C 0 7 D 217/02	
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN		
(72)発明者	ワング, ウエイ アメリカ合衆国ニュージャージー州08543 プリンストン・ピーオーボックス4000・ビーエムエス		
(72)発明者	ステファナク, トミスラブ カナダ・オンタリオ エル2ジー 1 ジエイ3・ナイアガラ フォールズ・ノースストリート5540		
(72)発明者	マンサウア, タレク・エス アメリカ合衆国ニューヨーク州10956ニューシテイ・オーバールックロード5		
(72)発明者	ヌグエンーバ, ポール カナダ・ケベック ジエイ5アール 5エム5・ラプレイリー・レオタブルデュバクストリート175		
(72)発明者	ラバレー, ジヤンフランソワ カナダ・ケベック ジエイ7シー 2ワイ8・ブレインビル・デロージエアベニュー297		
(72)発明者	ファラルド, ギ カナダ・ケベック エイチ7ダブリュー3エス6・サントードロテ・クルルブールバード5635		